

072-
Aus der 3. Medizinischen Abteilung des
Städtischen Krankenhauses
München-Neuperlach
Chefarzt: Prof. Dr. med. P. Dieterle

SERUMENZYMAKTIVITÄTEN UND GALLENSÄURENKONZENTRATIONEN
NACH INTRAVENÖSER APPLIKATION EINES GALLENGÄNGIGEN
RÖNTGENKONTRASTMITTELS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wölf Siegel
Dernbach

München 1981

Aus der 3. Medizinischen Abteilung des
Städtischen Krankenhauses
München-Neuperlach
Chefarzt: Prof. Dr. med. P. Dieterle

SERUMENZYMAKTIVITÄTEN UND GALLENSÄURENKONZENTRATIONEN
NACH INTRAVENÖSER APPLIKATION EINES GALLENGÄNGIGEN
RÖNTGENKONTRASTMITTELS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rolf Siegel
Dernbach

München 1981



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. P. Dieterle
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 7. 81

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. METHODIK	4
III. ERGEBNISSE	8
1. Zusammenstellung der Ausgangswerte	8
2. Effekt der intravenösen Biliscopin ^R - Applikation auf die Enzymaktivitäten und Gallensäurenkonzentrationen wäh- rend der hepatischen Transportphase	10
3. Verhalten der Enzymaktivitäten und Gallensäurenkonzentrationen in der Kontrollperiode	17
IV. DISKUSSION	22
1. Allgemeine Vorbemerkungen	22
2. Zu den Ergebnissen	27
V. ZUSAMMENFASSUNG	36
VI. LITERATURVERZEICHNIS	38
ANHANG 1: Angaben zum untersuchten Patientengut	
ANHANG 2: Einzelwerte der untersuchten Laborparameter	

I. EINLEITUNG

=====

Zusammen mit der Bestimmung von Enzymaktivitäten im Serum besitzt die röntgenologische Darstellung des Gallenwegs-Systems bei der Abklärung hepatobiliärer Erkrankungen einen hohen Stellenwert. Hierbei wird die Fähigkeit der Leberzelle diagnostisch genutzt, neben Substanzen wie Bilirubin, Bromsulphthalein, verschiedenen Pharmaka, auch Röntgenkontrastmittel aus dem Blut aufzunehmen und in das Gallenwegs-System auszuschcheiden.

In Tierexperimenten wurde der Einfluß von Gallensäuren auf den hepatischen Transport dieser Substanzen untersucht. Speziell für das orale Röntgenkontrastmittel Iopansäure (Telepaque^R) wiesen 1972 MOSS und Mitarbeiter nach, daß durch intravenöse Applikation der primären Gallensäure Cholyltaurin die biliäre Exkretion von Iopansäure gefördert wird (25). Dieses Ergebnis wurde in der Folgezeit von BERK und Mitarbeitern bestätigt und erweitert (3, 4). Für die Kontrastmittel Iotroxinsäure (Biliscopin^R) und Adipiodon (Biligradin^R) hingegen konnten LOEB und Mitarbeiter diesen Effekt nicht beobachten (21).

Ausmaß und Akuität einer Lebererkrankung wird routinemäßig durch die Bestimmung von "Leber"-Enzymaktivitäten im Serum diagnostiziert. Darüber hinaus ist in einer Vielzahl von Arbeiten von erhöhten Gallensäurenkonzentrationen im Serum bei Leberkranken berichtet worden (7, 30, 32, 36). KORMAN und Mitarbeiter verglichen Enzymaktivitäten mit Gallensäurenkonzentrationen im Nüchternserum bei Patienten mit chronischen Hepatitiden (16). Bei Wiederaufflammen der Erkan-

kung lassen sich erhöhte Gallensäurekonzentrationen früher als erhöhte Enzymaktivitäten nachweisen. Nach Ansicht der Autoren stellt die Bestimmung von Gallensäurenkonzentrationen einen empfindlicheren Parameter als die Enzymaktivitätsbestimmung bei der Verlaufskontrolle chronischer Lebererkrankungen dar. Voraussetzung für die routinemäßige Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen aber ist, daß die bisher übliche aufwendige gaschromatographische Bestimmungsmethodik zunehmend durch einfachere radioimmunologische und enzymatische Techniken abgelöst wird (24, 29, 31, 32).

Wiederholt wurde die Frage diskutiert, ob gallengängige Röntgenkontrastmittel Leberzellschäden hervorrufen. In einer mit 472 Patienten 1975 durchgeführten amerikanischen Studie fanden SCHOLZ und Mitarbeiter 36 Stunden nach Kontrastmittelgabe bei 8,7 % der Untersuchten eine Erhöhung der GOT. Dieser Prozentsatz erhöhte sich auf 18,7 % wenn die doppelte Kontrastmitteldosis appliziert wurde (28). Aus den Arbeiten von GOMBERT und HÜTZL (10), GRENZMANN und Mitarbeitern (11), MEYER-BURG und KATER (23) und FROMMHOLD (8) geht hervor, daß mit Enzymaktivitätsanstiegen einhergehende Leberzellschädigungen infolge intravenöser Röntgenkontrastmittelgabe selten sind bzw. nur bei wiederholter Gabe sowie bei Applikation in höherer Dosierung zu verzeichnen sind. Kasuistiken über histologisch gesicherte Leberzellnekrosen nach intravenöser Kontrastmittelgabe von SUTHERLAND und Mitarbeitern (33) und WINCKLER (37) aus dem Jahre 1977 bzw. 1978 sowie der Beitrag von HUBERTI und Mitarbeitern (13) aber zeigen, daß die Diskussion hierüber noch nicht abgeschlossen ist.

Diese Arbeit gründet sich auf die Möglichkeit, mit verhältnismäßig geringem Aufwand die Gallensäuren Cholylglycin und Sulfolithocholylglycin im Serum quantitativ zu bestimmen und darauf, daß meines Wissens bisher noch keine Untersuchungen über das Verhalten körpereigener Gallensäuren nach intravenöser Röntgenkontrastmittelgabe beim Menschen vorliegen.

Mit dieser Arbeit soll geprüft werden a) wie sich die körpereigenen Gallensäuren Cholylglycin und Sulfolithocholylglycin während der hepatischen Aufnahme und der biliären Exkretion eines intravenös applizierten gallengängigen Röntgenkontrastmittels verhalten und b) ob Bestimmungen von Cholylglycin und Sulfolithocholylglycin im Vergleich zu Enzymbestimmungen eher Hinweise auf eine röntgenkontrastmittelbedingte Leberzellschädigung liefern.

II. METHODIK

=====

Es wurde Serum von 20 Patienten in stationärer Behandlung (9 Männer und 11 Frauen, im Alter zwischen 29 bis 77 Jahren, mittleres Alter 60 Jahre), bei denen auf Grund von Anamnese und klinischem Befund die radiologische Exploration der Gallenwege mit einem intravenös applizierbaren Röntgenkontrastmittel indiziert war, untersucht.

Um eine Basis für die in dieser Arbeit speziell interessierenden Gallensäuren-Konzentrationen zu haben, ist das untersuchte Patientenkollektiv dahingehend selektiert, daß ausschließlich Patienten mit unter 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ im Normbereich liegenden Cholyglycinkonzentrationen (siehe unten) berücksichtigt wurden. Hinsichtlich der zugrunde liegenden Erkrankungen wurde keine Auswahl getroffen, in dieser Hinsicht ist das Patientenkollektiv stark heterogen. In Anhang 1 sind die persönlichen Daten dieser Patienten, die abschließenden klinischen Diagnosen und das Ergebnis der radiologischen Gallenwegsexploration zusammengestellt.

Diesen Patienten wurde zu folgenden Zeitpunkten 10 ml Blut aus einer Kubitalvene entnommen:

1. Unmittelbar vor Kontrastmittelgabe: Ausgangswert, Vorwert
2. 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe: 15-Minuten-Wert
3. 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe: 30-Minuten-Wert
4. 60 Minuten nach Kontrastmittelgabe: 60-Minuten-Wert
5. 10 Stunden nach Kontrastmittelgabe: 10-Stunden-Kontrollwert
6. Nüchtern:
24 Stunden nach Kontrastmittelgabe: 24-Stunden-Kontrollwert

15-, 30- und 60-Minuten-Wert dieses einfachen Blutentnahmeschemas entsprechen dem Zeitraum der hepatischen Kontrastmittelaufnahme aus dem Blut und dessen Ausscheidung in das Gallenwegs-System (hepatische Transportphase). 10- und 24-Stunden-Kontrollwert entsprechen dem Zeitraum, in welchem sich eine kontrastmittelbedingte Leberzellschädigung humoral manifestiert hat (Kontrollperiode).

Um Störungen der Analytik zu vermeiden, erfolgten die Blutentnahmen nach Kontrastmittelgabe aus einer Vene des gegenüberliegenden Armes.

Als Röntgenkontrastmittel wurde entweder Biliscopin^R-Injektionslösung oder Biliscopin^R zur Infusion der Fa. Schering, Berlin verwendet (Kontrastmittelgehalt: 11,4 g bzw. 10,5 g).

Aus den Blutproben wurde Serum in üblicher Weise gewonnen. Serumaliquots wurden bis zur Bestimmung der Enzymaktivitäten (siehe unten) im Kühlschrank gelagert bzw. bis zur Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen bei -70° C aufbewahrt.

Folgende Parameter wurden aus jeder Serumprobe bestimmt:

- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Syn. Aspartat-Aminotransferase (AST)
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Syn. Alanin-Aminotransferase (ALT).

Erhöhte Aktivitäten dieser zellgebundenen Indikator-Enzyme sind bei allen Zellschädigungen zu verzeichnen (35).

- Cholinesterase (CHE)

Ebenso wie ein Teil der Gerinnungsfaktoren ist die Cholinesterase ein Syntheseprodukt der Leber und wird aktiv in das Plasma sezerniert. Verminderte Cholinesterase-Aktivitäten sprechen für eine eingeschränkte

Syntheseleistung der Leber (35).

- γ -Glutamyl-Transferase (GGT), Syn. Glutamyltransferase
 - Alkalische Phosphatase (AP)
 - Leucin-Aminopeptidase (LAP), Syn. Leucin-Arylamidase
- Diese Sekretionsenzyme werden gemeinsam als "Cholestase anzeigende" Enzyme bezeichnet. Erhöhungen der GGT gelten als sehr empfindlicher Parameter hepatobiliärer Erkrankungen (35).

Die Bestimmung der Enzymaktivitäten wurde - soweit etabliert - entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie mit optimierten Standard-Methoden unter Verwendung von Reagentien der Fa. Boehringer, Mannheim und der Fa. Merck, Darmstadt durchgeführt.

- Cholylglycin (CG)
- Sulfolithocholylglycin (SLCG)

Die routinemäßige Bestimmung der Gallensäuren Cholylglycin und Sulfolithocholylglycin ist durch Einführung einer radioimmunologischen Methode (RIA) möglich geworden (24, 31). Gallensäuren gelten als sehr empfindlicher Parameter für Erkrankungen der Leber und des enterohepatischen Kreislaufs (16, 32).

Die Gallensäurenkonzentrationen von Cholylglycin und Sulfolithocholylglycin wurden radioimmunologisch unter Verwendung eines Test-Kits der Fa. Abbott, Diagnostics Division, Chicago, USA ermittelt (24). Unter 20 $\mu\text{g/dl}$ liegende Cholylglycin- bzw. Sulfolithocholylglycin-Konzentrationen werden mit dieser Methode nicht mehr ausreichend genau erfaßt. Vom Hersteller wird die Präzision dieser Methode für Tag-zu-Tag-Analysen (inter-assay) für Cholylglycin bei einer mittleren Konzentration von 78 $\mu\text{g/dl}$ mit einem Variationskoeffizienten von 4,5 % und für Sulfolithocholylglycin bei

43 µg/dl mit 4,2 % angegeben. Der Normalwert für Cholylglycin liegt im Nüchternserum unter 60 µg/dl, für Sulfolithocholylglycin unter 80 µg/dl.

Um methodisch bedingte Schwankungen (Interassay Varianzen) zu vermeiden, wurden die jeweiligen Bestimmungen aus allen sechs Serumproben eines Untersuchten stets zusammen in einem Bestimmungsansatz analysiert.

Die Ergebnisse sind als arithmetisches Mittel ($\bar{x}$) $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts (SEM) angegeben. Unter der Nachweisgrenze von 20 µg/dl liegende Gallensäurenkonzentrationen wurden für diese Berechnungen und für die statistische Auswertung mit 20 µg/dl eingesetzt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Student's T-Test für verbundene Stichproben.

III. ERGEBNISSE

=====

1. Zusammenstellung der Ausgangswerte

(Einzelwerte siehe Anhang 2)

Von 20 hinsichtlich ihrer klinisch zugrunde liegenden Erkrankung nicht selektierten Patienten, bei denen die Cholylglycin-Konzentrationen im Nüchternserum aber jeweils im Normbereich lagen, sind die Ausgangswerte der untersuchten Laborparameter in Abhängigkeit von Häufigkeit und Ausmaß der Normwertabweichung in den Histogrammen von Abb. 1 zusammengestellt.

In 11 von 20 Fällen ist die GGT der am häufigsten pathologisch veränderte Wert, gefolgt von GPT (7 von 20), AP (6/20), GOT (3/20), LAP (3/20) und CHE (0/20). Der in zwei Fällen erniedrigte CHE-Wert wurde unter Berücksichtigung der anderen Enzymaktivitäten nicht als Folge einer herabgesetzten Syntheseleistung der Leber, sondern als hereditär bedingter Cholinesterase-Mangel (35) interpretiert.

Bei diesen Darstellungen finden sich in nur 3 von 20 Serumproben über dem Normbereich liegende Sulfolithocholylglycin-Konzentrationen.

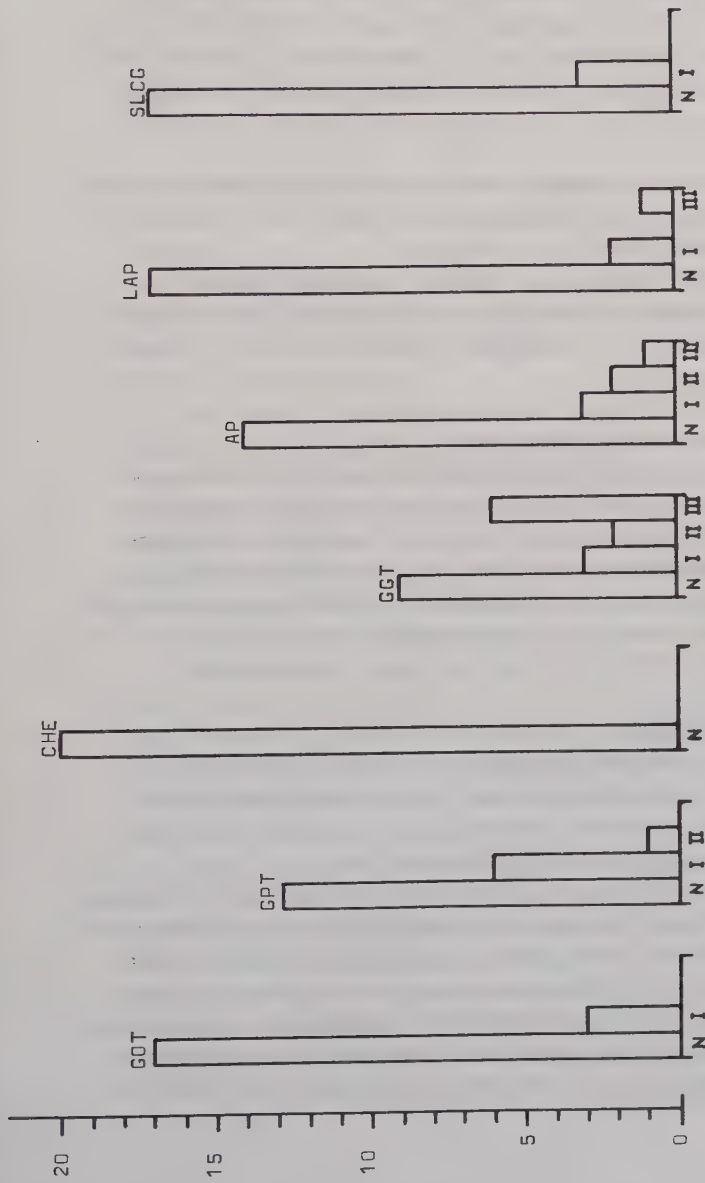


Abb. 1: Ausgangswerte der einzelnen Laborparameter vor Kontrastmittelapplikation
 N: im Normbereich liegend
 I: Abweichung unter 50 % des Normbereiches
 II: Abweichung unter 100 % des Normbereiches
 III: Abweichung um mehr als 100 % vom Normbereich

2. Effekt der intravenösen Biliscopin^R-Applikation auf die Enzymaktivitäten und Gallensäuren-Konzen- trationen während der hepatischen Transportphase

Bei allen Patienten kam es zu einer radiologisch nachweisbaren Ausscheidung des Kontrastmittels in das Gallenwegssystem (s. Anhang 1).

Die Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Enzymaktivitäten und Gallensäuren-Konzentrationen während des hepatischen Transports von Biliscopin^R sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

a) Enzymaktivitäten (Abb. 2)

15, 30 und 60 Minuten nach intravenöser Kontrastmittelgabe verhalten sich die einzelnen Serumenzyme im wesentlichen identisch: 15 und 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe kommt es zu einem geringen, statistisch nicht signifikanten Abfall fast aller Enzymaktivitäten. Der 60-Minuten-Wert entspricht dann wieder weitgehend dem jeweiligen Ausgangswert.

b) Gallensäuren-Konzentrationen (Abb. 3 und 4)

Die Einzelwertdarstellung von Abb. 3 zeigt deutlich das heterogene Verhalten von Cholylglycin im Vergleich zu Sulfolithocholylglycin während des hepatischen Transports von Biliscopin^R.

Während der ersten 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe sind Verminderungen der Cholylglycin-Konzentrationen ebenso zu verzeichnen wie Konzentrationserhöhungen: In 5 von 6 Fällen, bei denen vor Kontrastmittelgabe Cholylglycin-Konzentrationen radioimmunologisch nachweisbar waren, kommt es 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe zu einem Konzentrationsabfall. Bei drei Pa-

tienten findet sich 30 bzw. 60 Minuten nach Kontrastmittelgabe ein steiler Anstieg um mehr als das dreifache des entsprechenden Vorwertes. Bei einem Patienten (Patient E.H. (Nr. 8): Zustand nach Cholecystektomie) ist ein Anstieg dieser Größenordnung bereits nach 15 Minuten zu verzeichnen. In den restlichen Fällen steigt Cholyglycin zum 60-Minutenwert hin nicht bzw. nur geringfügig über die Nachweisgrenze an.

Sulfolithocholyglycin steigt unmittelbar nach Kontrastmittelgabe von in der Regel bereits über der Nachweisgrenze liegenden Ausgangswerten durchweg parallel zueinander an.

Die Gallensäuren-Konzentrationen, besonders deutlich Sulfolithocholyglycin, haben eine Stunde nach Kontrastmittelgabe ihre entsprechenden Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht.

Die unterschiedlich lange Applikationsdauer (Biliscopin^R-Injektionslösung ca. 7 min., Biliscopin^R zur Infusion ca. 30 min.) hat keinen erkennbaren Einfluß auf das Muster des Gallensäuren-Konzentrationsanstiegs.

Die Mittelwertkurve (Abb. 4) zeigt, daß sich die Cholyglycin- und Sulfolithocholyglycin-Konzentrationen im Serum nach Kontrastmittelgabe unterschiedlich schnell ändern. Für Cholyglycin ist ein langsamer, mit 15-minütiger Verzögerung einsetzender Konzentrationsanstieg zu verzeichnen: Ausgangswert ($25,8 \pm 2,4 \mu\text{g/dl}$) und 15-Minuten-Wert ($25,7 \pm 3,0 \mu\text{g/dl}$) unterscheiden sich nicht von einander. Erst 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe kommt es zu einem geringen, nicht signifikanten Anstieg auf $30,6 \pm 4,2 \mu\text{g/dl}$. Zum 60-Minuten-Wert ($48,3 \pm 10,6 \mu\text{g/dl}$) hin ist dieser Anstieg am stärksten ausgeprägt und unterscheidet sich statistisch signifikant vom Ausgangswert.

Hingegen ist der Anstieg für Sulfolithocholyglycin innerhalb der ersten 30 Minuten nach Kontrastmitteldosis am deutlichsten. Von $41,2 \pm 6,1 \mu\text{g/dl}$ (Ausgangswert) steigt Sulfolithocholyglycin auf $61,4 \pm 9,7 \mu\text{g/dl}$ (15-Minuten-Wert) statistisch signifikant an und setzt diesen Anstieg zum 30-Minuten-Wert ($77,2 \pm 11,8 \mu\text{g/dl}$) hin größenordnungsmäßig fort, um zum 60-Minuten-Wert ($94,8 \pm 13,6 \mu\text{g/dl}$) hin flacher zu werden.

Tabelle 1: Mittelwerte ($\bar{x}$ + SEM) der Serumenzym-Aktivitäten und Gallensäurenkonzentrationen während des hepatischen Transports von Biliscopin bei 20 Patienten, deren Cholylglycin-Konzentrationen im Nüchternserum im Normbereich lagen

	Normbereich	Ausgangswert	15 Min.	30 Min.	60 Min.
GOT	♂ bis 18 U/l ♀ bis 15 U/l	12,9 ± 1,1	14,3 ± 1,2	13,3 ± 1,2	14,3 ± 1,3
GPT	♂ bis 22 U/l ♀ bis 17 U/l	17,1 ± 1,6	16,9 ± 1,3	15,6 ± 1,6	17,2 ± 1,6
CHE	3 - 8 U/ml	5,3 ± 0,4	5,0 ± 0,4	4,9 ± 0,4	5,0 ± 0,4
GGT	♂ bis 28 U/l ♀ bis 18 U/l	54,6 ± 14,9	54,2 ± 18,5	49,1 ± 15,3	55,4 ± 18,7
AP	bis 170 U/l	155,2 ± 16,8	145,8 ± 19,3	143,8 ± 18,6	154,7 ± 21,5
LAP	bis 35 U/l	26,3 ± 3,1	23,6 ± 3,1	23,1 ± 2,8	24,4 ± 3,3
CG	bis 60 µg/dl	25,8 ± 2,4	25,7 ± 3,0	30,6 ± 4,2	48,3 ± 10,6 *
SLCG	bis 80 µg/dl	41,2 ± 6,1	61,4 ± 9,7 *	77,2 ± 11,8 *	94,8 ± 13,6 *

* statistisch signifikante Differenz gegenüber dem Ausgangswert

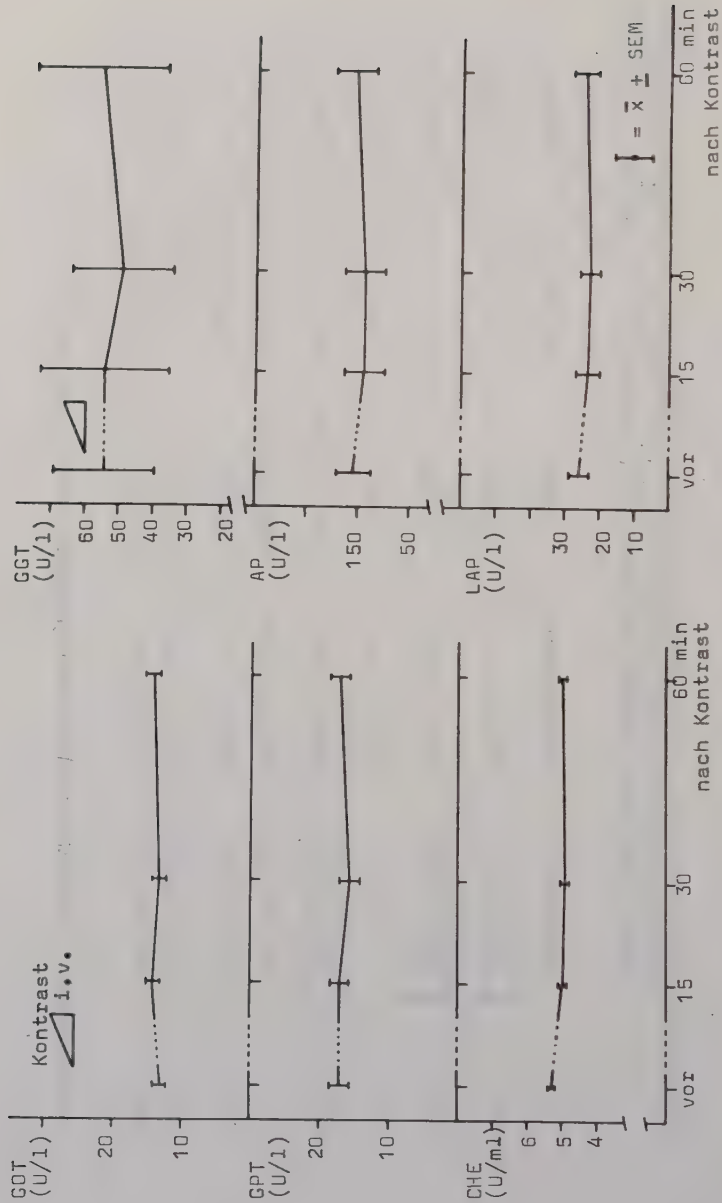


Abb. 2: Verhalten der Serumenzym-Aktivitäten während des hepatischen Transports von Biliscopin^R (n = 20)

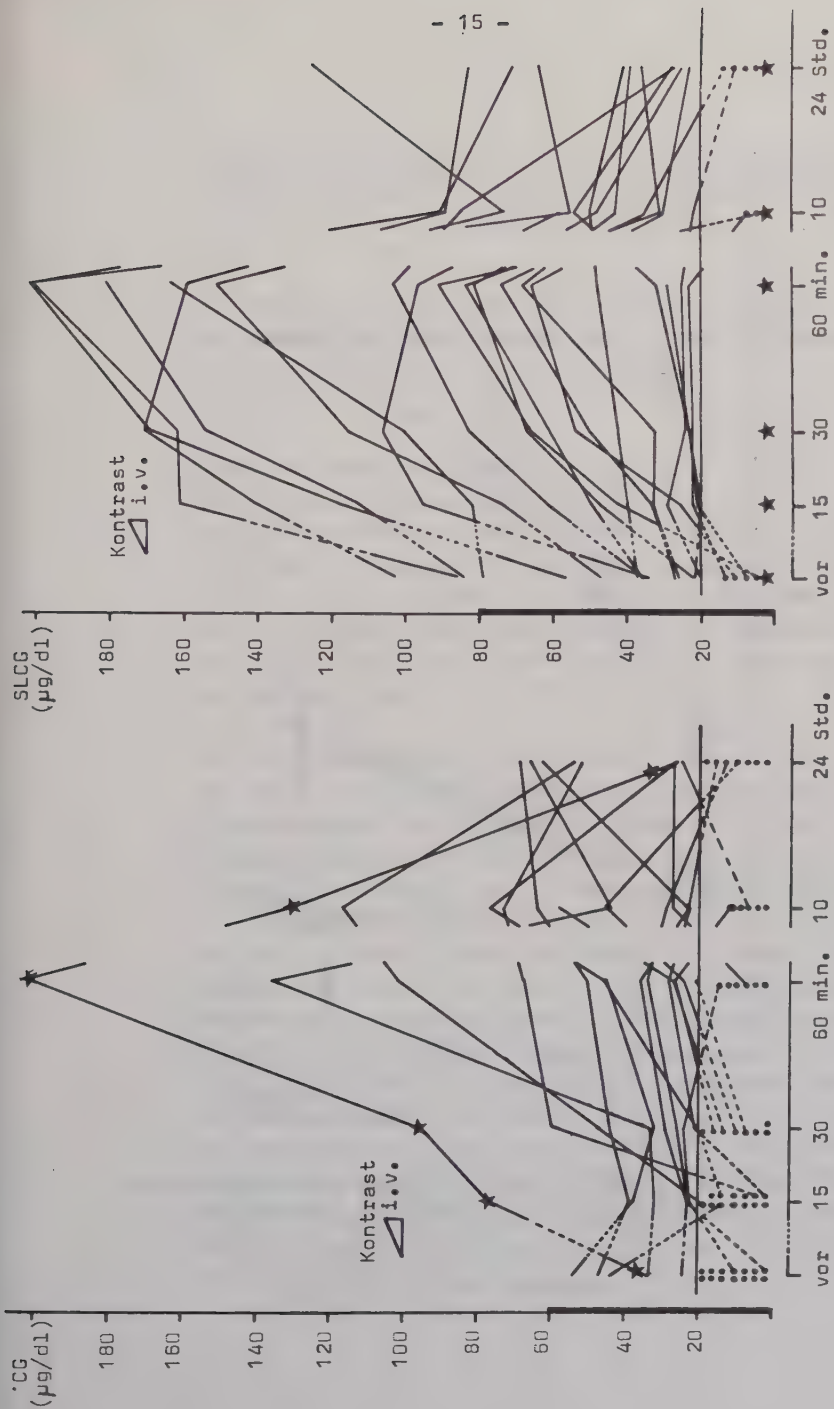


Abb. 3: Einzelwertdarstellung der Cholyglycin- und Sulfolithocholyglycin-Konzentration während des gesamten Beobachtungszeitraums (untere Nachweisgrenze = 20 µg/dl)

★ = Patient E. H. (Nr. 8): Zustand nach Cholecystektomie

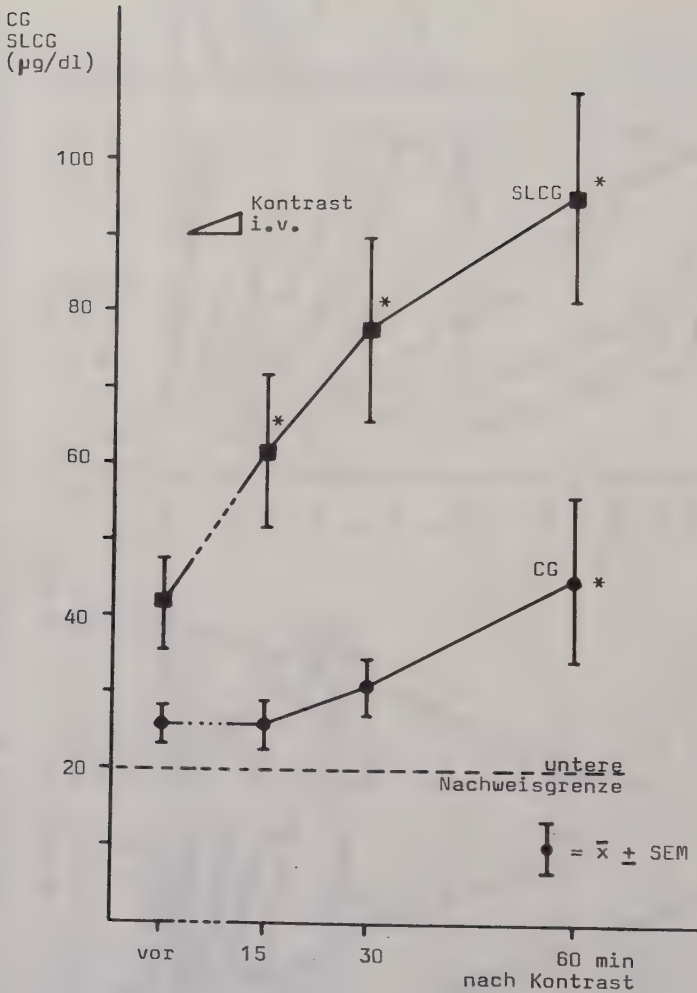


Abb. 4: Verhalten von Cholylglycin und Sulfolitho-
cholylglycin während des hepatischen
Transports von Biliscöpin^R (n = 20)

* = statistisch signifikante Differenz
gegenüber dem Ausgangswert

3. Verhalten der Enzymaktivitäten und Gallensäuren- Konzentrationen in der Kontrollperiode

Die Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Enzymaktivitäten und Gallensäuren-Konzentrationen vor, 10 und 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

a) Enzymaktivitäten (Abb. 5)

Die in der Kontrollperiode ermittelten Serumenzym-Aktivitäten liegen in der Regel unter den entsprechenden Ausgangswerten. Für die einzelnen Serumenzyme ist dieser Aktivitätsabfall statistisch nicht zu sichern. In der Gesamtheit ist dies aber insofern auffällig, als er für alle untersuchten Serumenzyme gemeinsam nachweisbar ist.

b) Gallensäuren-Konzentrationen (Abb. 6)

Bei 6 von 16 Patienten zeigt sich 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe kein meßbarer Anstieg der Cholylglycin-Konzentrationen, sie liegen wie die entsprechenden Ausgangswerte unterhalb der Nachweisgrenze. Bei weiteren drei Patienten zeigt sich sogar ein Konzentrationsabfall im Vergleich zum Ausgangswert. Bei 7 der 16 Patienten ist jedoch ein Anstieg der Cholylglycin-Konzentrationen gegenüber entsprechenden Ausgangswerten nachweisbar. Die Konzentrationserhöhungen gehen zwar nicht über 70 $\mu\text{g/dl}$ (Normbereich bis 60 $\mu\text{g/dl}$) hinaus, doch lagen in 5 dieser Fälle die Ausgangswerte unter der Nachweisgrenze von 20 $\mu\text{g/dl}$. Für das untersuchte Patientengut stellt dies eine statistisch signifikante Erhöhung der Cholylglycin-Konzentration 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe dar. Bis auf eine Aus-

nahme sind für Sulfolithocholyglycin 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe keine wesentlichen Konzentrationserhöhungen zu verzeichnen.

Tabelle 2: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Serumenzym-Aktivitäten und Gallensäurenkonzentrationen 10 bzw. 24 Stunden nach intravenöser Applikation von Biliscopin® bei 16 Patienten, deren Cholyglycin-Konzentrationen im Nüchternserum im Normbereich lagen

	Normbereich	Ausgangswert	10 Std.	24 Std.
GOT	♂ bis 18 U/l ♀ bis 15 U/l	12,0 $\pm$ 1,1	12,2 $\pm$ 1,4	11,1 $\pm$ 0,8
GPT	♂ bis 22 U/l ♀ bis 17 U/l	16,4 $\pm$ 1,6	15,8 $\pm$ 1,8	14,9 $\pm$ 1,5
CHE	3 - 8 U/ml	5,4 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,5	5,1 $\pm$ 0,5
GGT	♂ bis 28 U/l ♀ bis 18 U/l	46,9 $\pm$ 14,9	40,1 $\pm$ 15,2	40,8 $\pm$ 12,4
AP	bis 170 U/l	141,1 $\pm$ 16,8	129,6 $\pm$ 13,1	130,6 $\pm$ 10,6
LAP	bis 35 U/l	24,5 $\pm$ 3,1	25,9 $\pm$ 4,4	22,9 $\pm$ 3,8
CG	bis 60 µg/dl	25,1 $\pm$ 2,4	47,6 $\pm$ 8,4	34,8 $\pm$ 5,0 *
SLCG	bis 80 µg/dl	37,3 $\pm$ 6,2	48,5 $\pm$ 5,9	41,4 $\pm$ 7,5

* statistisch signifikante Differenz gegenüber dem Ausgangswert

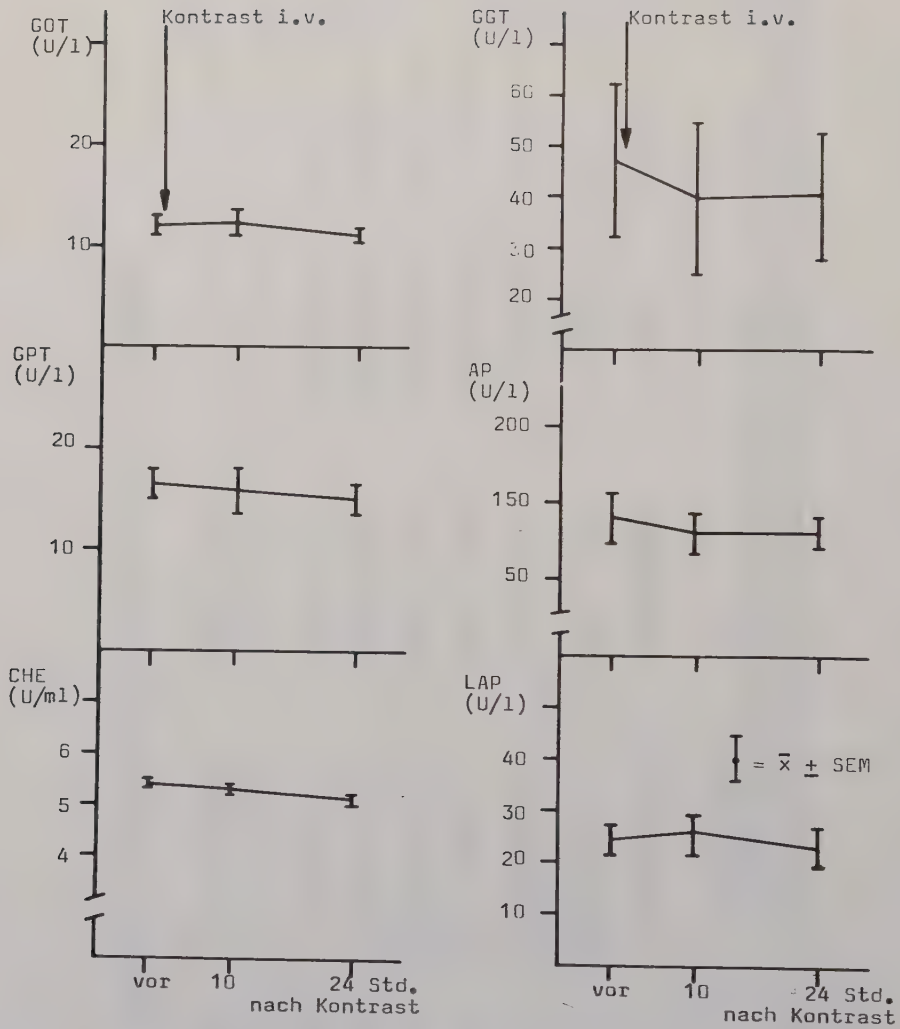


Abb. 5: Verhalten der Serumenzym-Aktivitäten vor, 10 und 24 Stunden nach intravenöser Applikation von Biliscopin^R (n = 16)

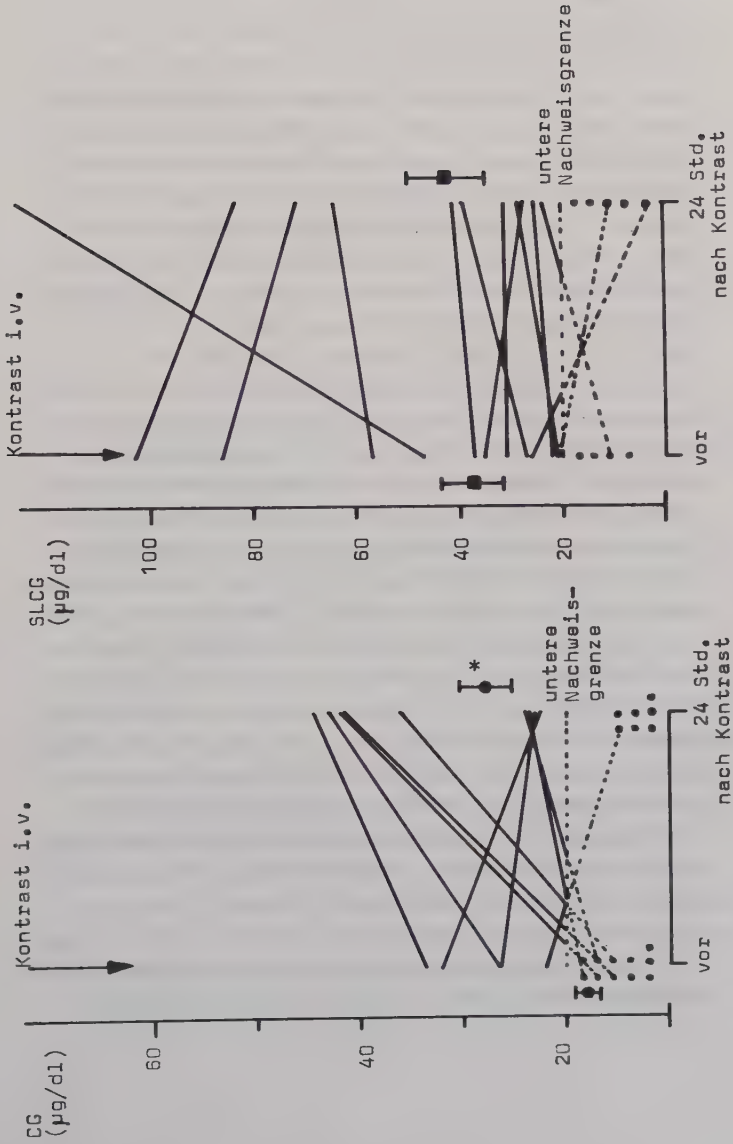


Abb. 6: Cholyglycin und Sulfolithocholyglycin vor und 24 Stunden nach intravenöser Applikation von Biliscopin® (n = 16)

IV. DISKUSSION: =====

1. Allgemeine Vorbemerkungen

Wegen ihres ubiquitären Vorkommens kann die Zuordnung pathologisch veränderter Enzymaktivitäten zu einem erkrankten Organ bei entsprechendem klinischen Bild und Anamnese gelegentlich schwierig sein und weitere diagnostische Maßnahmen erfordern: Eine Erhöhung der GOT kann beispielsweise sowohl durch einen Myokardinfarkt als auch durch einen bestehenden Leberparenchym-Schaden bedingt sein.

Serumkonzentrationen von Gallensäuren hingegen können stets dem Organ Leber bzw. dem anatomisch und funktionell eine Einheit bildenden enterohepatischen Kreislauf zugeordnet werden (12). Erhöhte Gallensäuren-Konzentrationen im Serum gelten als spezifischer und empfindlicher Hinweis auf das Vorliegen hepatobiliärer Erkrankungen (7, 30, 32, 36). Wegen der bisher aufwendigen Methodik (Gaschromatographie) hat sich die routinemäßige Bestimmung im Klinikbereich nicht durchsetzen können. In diesem Zusammenhang bietet sowohl die enzymatische Bestimmung der Gesamt-Gallensäuren mit Hilfe der 3 α -Steroiddehydrogenase (29, 32) als auch die radioimmunologische Bestimmung der primären Gallensäure Cholylglycin und der sekundären Gallensäure Sulfolithocholylglycin (24) einen Beitrag zur Verbesserung der Diagnostik hepatobiliärer Erkrankungen.

Die Leber ist das einzige zur Synthese der primären Gallensäuren Cholsäure und Chenodesoxycholsäure befähigte Organ (12). Sie werden im wesentlichen

durch schrittweise enzymatische Einfügung von Hydroxylgruppen in das unpolare, wasserunlösliche Cholesterinmolekül und durch Abspaltung von dessen Propylseitenkette gebildet. Dabei wird das Ausgangsprodukt Cholesterin derart modifiziert, daß die Endprodukte Cholsäure und Chenodesoxycholsäure wasserlöslich sind und durch Mizellbildung ihr Ausgangsprodukt Cholesterin in wässriger Phase in Lösung bringen können. Bevor Cholsäure und Chenodesoxycholsäure durch aktive Sekretion der Leberzelle in die Gallengangskapillaren ausgeschleust werden, wird deren Polarität weiter durch Konjugation mit Taurin oder Glycin erhöht. Dadurch entstehen die vier konjugierten primären Gallensäuren: Cholylglycin, Cholyltaurin, Chenodesoxycholglycin und Chenodesoxycholyltaurin. Diese konjugierten primären Gallensäuren nehmen als Bestandteil der Gallenflüssigkeit am enterohepatischen Kreislauf teil und unterliegen zum Teil während der Darmpassage weiteren Modifikationen: Durch Bakterien der Darmflora werden die in 7 α -Stellung stehenden Hydroxylgruppen von Cholsäure und Chenodesoxycholsäure enzymatisch abgespalten. Es entstehen Desoxycholsäure und Lithocholsäure. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser beiden Gallensäuren unterscheiden sich grundlegend: Während die sekundäre Gallensäure Desoxycholsäure zusammen mit den primären Gallensäuren Cholsäure und Chenodesoxycholsäure bzw. den entsprechenden Taurin- und Glycin-Konjugaten im terminalen Ileum aktiv resorbiert und von der Leberzelle aktiv aus dem Pfortaderblut extrahiert wird, unterscheidet sich Lithocholsäure darin, daß der größte Teil dieser nicht mizellbildenden und lebertoxischen Gallensäure mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Nur ein kleiner Teil der Lithocholsäure gelangt durch passive

Diffusion in das Pfortadersystem und damit in die Leber. Hier wird eine Herabsetzung der Toxizität durch Sulfatierung von C_7 erreicht, es entsteht Sulfolithocholsäure.

Der Überwiegende Teil der konjugierten Gallensäuren wird durch bakterielle Dekonjugation in distal gelegenen Dünndarmabschnitten von Taurin- und Glycin befreit, so daß hauptsächlich dekonjugierte Gallensäuren im terminalen Ileum aktiv rückresorbiert und in der Leber erneut mit Glycin bzw. Taurin konjugiert werden. Als Hauptbestandteil der Gallenflüssigkeit sind die Gallensäuren in der Gallenblase gespeichert.

Die physiologische Freisetzung des Gallenblaseninhalts erfolgt mit der Nahrungsaufnahme durch hormonelle (Cholezystokinin, Gastrin) und vasovagale Reize. Durch Kontraktion der Gallenblase gelangen sie in den Intestinaltrakt, wo sie durch Mizellbildung Fette und fettlösliche Vitamine wasserlöslich machen und deren Resorption ermöglichen.

Zusammenfassend ist der Nachweis von Sulfolithocholylglycin im Serum nur dann möglich, wenn die primäre Gallensäure Desoxycholylglycin während des enterohepatischen Kreislaufs folgende schrittweisen Veränderungen am Molekül erfahren hat:

1. 7α -Dehydroxilierung durch bakterielle Dehydroxilasen im Verdauungstrakt, es entsteht Lithocholylglycin.
2. Bakterielle Dekonjugation des Glycinrestes in den distalen Abschnitten des Verdauungstrakts, es entsteht Lithocholsäure.
3. Passive Rückdiffusion in das Pfortadersystem.
4. Hepatische Aufnahme und Konjugation mit Glycin, es entsteht Lithocholylglycin.
5. Sulfatierung, es entsteht Sulfolithocholylglycin.
6. Übertritt in die periphere Blutbahn.

Im Serum meßbare Gallensäuren-Konzentrationen sind Ausdruck eines Gleichgewichts zwischen enteraler Rückresorption und hepatischer Aufnahme (12). Bei der Interpretation von Gallensäuren-Konzentrationen müssen folgende vier Punkte bekannt sein bzw. mitberücksichtigt werden:

1. Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme:

LaRUSSO und Mitarbeiter zeigten, daß es 90 bis 120 Minuten nach Aufnahme einer flüssigen Mahlzeit entsprechend unseren anatomisch-physiologischen Kenntnissen (Gallenblasenkontraktion) zu einem kurzzeitigen Anstieg von Cholsäure-Konjugaten im Serum kommt (20). Bestätigt wird dies von deBARROS und Mitarbeitern: 60 Minuten nach einer flüssigen Mahlzeit erreichen Gesamt-Gallensäuren, Cholyglycin und Sulfolithocholyglycin die höchsten Serumkonzentrationen. Cholyglycin und die Gesamt-Gallensäuren reagieren im Vergleich zu Sulfolithocholyglycin schneller und deutlicher auf den physiologischen Reiz einer (flüssigen) Mahlzeit (2). Auch infolge eines direkt vom Blut vermittelten Reizes (Cholecystokin-Infusion) steigen Gesamt-Gallensäuren und Cholyglycin nach 40 Minuten signifikant an, wohingegen Sulfolithocholyglycin erst nach 60 Minuten leicht ansteigt (2).

2. Anatomische und funktionelle Intaktheit des terminalen Ileum und der Gallenblase

Arbeiten von LaRUSSO und Mitarbeitern (20) und BALISTRERI und Mitarbeitern (1) zeigen, daß der beim Gesunden beobachtete postprandiale Anstieg von Cholsäure-Konjugaten bzw. Cholyglycin im Serum ausbleibt, wenn infolge von Resektion oder Erkrankung des terminalen Ileum (Mb. Crohn) die Rückresorption der Gallensäuren beeinträchtigt ist. (Der fehlende Anstieg

dient sogar als diagnostischer Hinweis auf das Bestehen einer Erkrankung des terminalen Ileum).

Bei cholecystektomierten Patienten fehlt der charakteristische postprandiale Gallensäuren-Peak; gleichzeitig liegen die Gallensäuren-Konzentrationen über denen von Normalpersonen (20).

3. Unterschiede in der hepatischen Aufnahme für die einzelnen Gallensäuren

COWEN und Mitarbeiter zeigten, daß die verschiedenen Gallensäuren unterschiedlich schnell aus dem Blut extrahiert werden (6). Zwei Minuten nach intravenöser Applikation von radioaktiv markierten Gallensäuren ist Cholylglycin nur noch zu 11 % der Ausgangsdosis nachweisbar, Sulfolithocholylglycin jedoch noch zu über 40 %. Die Effizienz der hepatischen Aufnahme von Cholylglycin geht auch aus Untersuchungen von KORMANN und Mitarbeitern hervor. Sie zeigten, daß die Halbwertszeit von intravenös applizierten Cholylglycin weniger als drei Minuten beträgt und damit im wesentlichen von der Leberdurchblutung bestimmt ist (17).

4. Unterschiede in der Leberdurchblutung

KAYE und Mitarbeiter untersuchten das pharmakokinetische Verhalten von radioaktiv markierter Cholsäure nach intravenöser Applikation. Bei Lebergesunden und Leberzirrhotikern fallen die Cholsäure-Konzentrationen unmittelbar nach Applikation schnell ab. Dieser Abfall setzt sich bei Leberzirrhotikern aber nicht fort, sondern wird von einem Wiederanstieg unterbrochen. Die Autoren diskutieren, daß Blut aus dem Pfortaderquellgebiet in den peripheren Kreislauf umgeleitet wird (18).

2. Zu den Ergebnissen

Der in Abb. 1 gezeigte Vergleich "Leberenzym"-Parameter/Gallensäuren bei einem hinsichtlich der zugrunde liegenden Erkrankungen stark heterogenen Patientenkollektiv erweckt den Eindruck, daß vor allem die GGT im Vergleich zu den im Normbereich liegenden Cholylglycin-Konzentrationen ein viel empfindlicherer Parameter ist: Sie ist in 11 der 20 Fälle erhöht, die sekundäre Gallensäure Sulfolithocholylglycin in nur 3 Fällen.

Diese Diskrepanz ist dadurch zu erklären, daß bei dem untersuchten Patientenkollektiv der Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme mindestens 10 Stunden zurück lag. In diesem Zeitraum können - auch bei manifesten Leberzellschäden - erhöhte Gallensäuren-Konzentrationen noch von funktionell intakten Hepatocyten aus dem Pfortaderblut auf im Normbereich liegende Werte geklärt werden.

Hierauf wiesen 1974 bereits KAPLOWITZ und Mitarbeiter hin, als sie die Gallensäuren-Bestimmung vor und zwei Stunden nach einer standardisierten Mahlzeit zur Diagnostik hepatobiliärer Erkrankungen heranzogen (15). Sie zeigten, daß Patienten mit hepatobiliären Erkrankungen zwei Stunden postprandial vergleichsweise hohe Gallensäuren-Konzentrationen im Serum aufweisen.

Als weiteren Leberfunktionstest stellten 1975 LaRUSSO und Mitarbeiter (19) den sogenannten intravenösen Cholylglycin-Toleranztest vor. Ähnlich dem Bromsulphthalein-Test wird der Konzentrationsabfall von intravenös appliziertem Cholylglycin im Serum verfolgt. Bei Patienten mit hepatobiliären Erkrankungen finden sich 10 Minuten nach Cholylglycin-Applikation höhere Konzentrationen als bei Gesunden. Nach Ansicht

der Autoren hat dieser Test gegenüber der Bestimmung der Gallensäuren-Konzentrationen zwei Stunden postprandial den Vorteil, daß er von Faktoren wie Gallenblasenkontraktion und enteraler Absorptionsleistung unabhängig ist, welche bei der Interpretation der postprandialen Gallensäuren-Werte mitberücksichtigt werden müssen.

Aus später erschienenen Arbeiten von THJODLEIFSSON und Mitarbeitern (34), GILMORE und THOMPSON (9), LUEY und HEATON (22) geht dann aber hervor, daß die Gallensäuren-Bestimmung zwei Stunden postprandial zur Erkennung einer Lebererkrankung empfindlicher als der intravenöse Cholylglycin-Toleranztest ist.

Die in dieser Arbeit gewählte Vorgehensweise ist einfach, leicht standardisierbar und auch im klinischen Routinebetrieb jederzeit durchführbar. Sie ermöglicht es, den Einfluß eines systemisch applizierten hepatotopen Pharmakons anhand des Verhaltens der Serumenzyme und der körpereigenen Gallensäuren Cholylglycin und Sulfolithocholylglycin zu untersuchen und ist insofern mit den Funktionsprüfungen des Hypophysenvorderlappens und der Schilddrüse mit GnRH (LH-RH) bzw. TRH vergleichbar.

Im Hinblick auf die Gallensäuren-Bestimmung sind sowohl Gemeinsamkeiten mit dem Cholylglycin-Toleranztest als auch mit der Gallensäuren-Bestimmung zwei Stunden postprandial zu verzeichnen. Wie im ersten Fall wird eine hepatotop Substanz appliziert (Kontrastmittel anstelle von Cholylglycin), gemessen wird, wie im zweiten Fall das Verhalten körpereigener Gallensäuren.

Der bei den meisten Enzymen gleichzeitig beobachtete geringe Aktivitätsabfall 15 und 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe ist Folge der intravenösen Applikation einer hyperosmolaren Lösung (27). Zur Wiederherstellung des osmotischen Gleichgewichts zwischen Intravasalraum und Interstitium erfolgt aus letzterem ein regulativer Flüssigkeitszustrom in das Gefäßsystem. Die intravasale Volumenzunahme bedingt eine relative Konzentrationsminderung aller im Blut gelösten Bestandteile, bzw. geht mit einer relativen Verringerung der Enzymaktivitäten einher. Nach Abtransport des Kontrastmittels in das Gallenwegssystem nach 60 Minuten ist dieser Effekt nicht mehr zu beobachten. Ein Anstieg der Enzymaktivitäten unmittelbar nach Kontrastmittelgabe wäre insofern überraschend gewesen, als es selbst bei einem akuten Verschuß einer Koronararterie erst nach Stunden zu einem Anstieg herzmuskelspezifischer Enzyme im Serum kommt (35).

Der unterschiedlich schnelle Anstieg von Cholylglycin und Sulfolithocholylglycin ist unmittelbare Folge einer selektiven, auf die anatomisch-funktionelle Struktur "Leberparenchym-Gallenwegssystem" zielenden diagnostischen Maßnahme, die in der Regel bereits nach 30 Minuten radiologisch verwertbare Ergebnisse liefert (27). Intestinale Faktoren wie Gallenblasenkontraktion und erhaltene Resorptionsleistung des terminalen Ileum müssen analog dem Cholylglycin-Toleranztest bei der Interpretation des 15-Minuten-Wertes nicht berücksichtigt werden, da ausschließlich das Kontrastmittel aus dem Blut von der Leberzelle aufgenommen und in das Gallenwegssystem ausgeschieden wird.

Im Gegensatz zu Sulfolithocholylglycin entsprechen die Cholylglycin-Konzentrationen 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe bis auf eine Ausnahme (eine cholecystektomierte Patientin) den jeweiligen Ausgangswerten, bzw. liegen sogar darunter (Abb. 3 und 4). Hierfür kommt, zusätzlich zu dem erwähnten Verdünnungseffekt des Blutes durch Applikation einer hyperosmolaren Lösung, auch eine direkte Beteiligung von Cholylglycin am hepatischen Transport des Kontrastmittels in Frage.

Für das orale Kontrastmittel Telepaque^R (Iopansäure) konnten 1971 MOSS und Mitarbeiter beim Hund zeigen, daß eine lineare Beziehung zwischen dem durch Cholylistaurin stimulierbaren Gallenfluß und der biliären Exkretion des Kontrastmittels besteht (25). Diese Beobachtung wurde in der Folgezeit bestätigt (3, 4) und auch auf andere hepatisch transportierte Substanzen ausgedehnt (37). Von klinischer Seite wiesen BERK und Mitarbeiter 1974 darauf hin, daß die unzureichende Darstellung der Gallenblase Folge eines Gallensäuremangels im peripheren Blut zum Zeitpunkt der oralen Einnahme von Telepaque^R sein kann (5). Die Autoren schlagen vor, die zur intestinalen und hepatischen Aufnahme des Kontrastmittels notwendigen Gallensäuren mit einer fettreichen Mahlzeit freizusetzen.

Im Gegensatz hierzu empfehlen LOEB und Mitarbeiter das in dieser Arbeit verwendete Kontrastmittel Iotroxinsäure (Biliscopin^R) nur am nüchternen Patienten zu applizieren, da es infolge des choleretischen Effekts von Gallensäuren zu einer Herabsetzung der diagnostisch nutzbaren Kontrastmitteldichte im Gallenwegssystem kommt (21). Weiterhin konnte im Gegensatz zu Telepaque^R für Biliscopin^R unter

tierexperimentellen Bedingungen kein stimulierender Einfluß der Gallensäure Cholyltaurin auf die biliäre Exkretion von Biliscopin^R nachgewiesen werden (21).

Für den 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe einsetzenden Cholylglycin-Konzentrationsanstieg sind zwei zeitlich aufeinanderfolgende Effekte denkbar. Zum einen besteht die Möglichkeit, daß die (geschädigte) Leberzelle auf die unphysiologische Belastung mit einem Kontrastmittel mit einer direkten Freisetzung von Cholylglycin in das Gefäßsystem reagiert, wobei eine Obstruktion des Gallenwegssystems das Ausmaß des Gallensäureanstiegs noch vergrößern würde. In diesem Zusammenhang wurde bereits die Möglichkeit einer erhöhten Leberzellpermeabilität infolge eines relativen Sauerstoffmangels beim hepatischen Transport von Kontrastmitteln, die ja keine Sauerstoffträger sind, von MEYER-BURG und KATER diskutiert (23). Zum anderen ist bekannt, daß hepatotope Kontrastmittel den Gallenfluß stimulieren (21, 27). Als Folge hiervon ist eine sich anschließende Gallenblasenkontraktion nicht auszuschließen. Somit käme es dann zu einem Anstieg von Cholylglycin im Intestinaltrakt und bei erhaltener Resorptionsleistung des terminalen Ileum auch im Pfortaderblut. Die im peripheren Blut gefundenen Cholylglycin-Konzentrationen sind dann Folge des vermehrten Gallensäureangebots, das von der Leberzelle zu diesem Zeitpunkt nicht vollständig geklärt werden konnte (sogen. "spill over").

Insgesamt gesehen kann ein frühzeitiger, steiler Anstieg der Cholylglycin-Konzentration im peripheren Blut Zeichen einer Leberzellschädigung bzw. einer Abflußstörung der Gallenflüssigkeit sein, wohingegen ein späterer, allmählicher Cholylglycin-Anstieg regelrechte anatomisch-funktionelle Verhältnisse

wiederspiegelt. Zur Überprüfung dieser Hypothese müssen noch weitere Untersuchungen an einem klinisch definierten großen Patientenkollektiv durchgeführt werden. Auch muß geprüft werden, ob sich der bei einer cholecystektomierten Patientin nach Kontrastmittelgabe beobachtete steile Cholyglycin-Konzentrationsanstieg bei fehlendem Sulfolithocholyglycin-Anstieg als reproduzierbar erweist.

Der unmittelbar nach Kontrastmittelgabe beobachtete Anstieg der Sulfolithocholyglycin-Konzentration kann hingegen nur mit einer direkten Freisetzung aus dem Leberparenchym erklärt werden, da, wie bereits erwähnt, während dieses Zeitraums ausschließlich das Kontrastmittel auf dem Blutweg das Zielorgan Leber erreicht und von ihm aufgenommen wird. Dies ist meines Wissens das erste Mal, daß gezeigt werden konnte, daß im nüchternen Zustand zumindest ein Teil von Sulfolithocholyglycin, dem Stoffwechselendprodukt der hepatotoxischen Lithocholsäure, im Leberparenchym und nicht in der Gallenblase gespeichert vorliegt.

Durch Analyse der 10 bzw. 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe abgenommenen Serumproben wird die Frage untersucht, ob es infolge von Röntgenkontrastmittelgabe zu Leberzellschädigungen kommt. In diesem Zeitraum sollen sich kontrastmittelbedingte Leberzellschäden indirekt anhand pathologisch erhöhter Enzymaktivitäten und Gallensäuren-Konzentrationen manifestiert haben. Bei den Gallensäuren dürfen nur der Ausgangswert und der 24-Stunden-Wert miteinander verglichen werden, da in beiden Fällen eine mindestens 10-stündige Nahrungskarenz vorausgegangen ist.

Der für alle Enzymaktivitäten beobachtete geringe Aktivitätsabfall 10 bzw. 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe konnte für die einzelnen Serumenzyme zwar statistisch nicht gesichert werden, war aber insofern überraschend, als er für alle Enzymaktivitäten gemeinsam gefunden wurde, und die Diskussion eher auf erhöhte Enzymaktivitäten nach Kontrastmittelgabe abzielt (8, 10, 11, 28). Jedoch finden sich in der Literatur auch Hinweise, daß es nach Kontrastmittelapplikation zu einer Abnahme von Enzymaktivitäten kommen kann. So berichten ORDUNG und MÜTING von statistisch signifikanten Abfällen der GOT, GPT, AP und GGT ein bis drei Tage nach Infusion von Jodoxaminsäure (Endomirabil^R) ohne diesen Effekt weiter erklären zu können (26). Auch im wissenschaftlichen Prospekt der Fa. Schering zu Biliscopin^R findet sich der Hinweis, daß "Kontrollen 24 Stunden nach der Applikation ... im Mittel einen Rückgang (der Transaminasen) gegenüber den Vorwerten sowie ein Absinken der alkalischen Phosphatase" zeigten. "Dieser Effekt ist möglicherweise auf die choleretische Wirkung von Biliscopin^R zurückzuführen" (27).

Der gleichzeitige Abfall aller untersuchten Enzymaktivitäten weist auf einen gemeinsamen Nenner hin, der m.E. am ehesten in einer Zunahme der intravasalen Flüssigkeitsmenge zu suchen ist. Eine Vergrößerung des intravasalen Blutvolumens wäre dadurch zu erklären, daß erneut osmotisch wirksame Substanzen in das Gefäßsystem gelangen, was zur Wiederherstellung des osmotischen Gleichgewichts einen Flüssigkeitszustrom aus dem interstitiellen Raum in das Gefäßsystem nachschiebt. Als osmotisch wirksame Substanz kommt nur das Kontrastmittel in Frage, welches entweder während der Zirkulation im Gefäßsystem in osmotisch

wirksame Metabolite verstoffwechselt wird oder durch kontinuierlichen Zustrom aus extravasalen "Kontrastmitteldépôts" (Leberparenchym?) wieder in das Gefäßsystem gelangt. Zum Beweis dieser Hypothese sind weitere pharmakokinetische Studien auch unter laufender Kontrolle des Hämatokrits notwendig.

Im Gegensatz zu den verringerten Enzymaktivitäten ist 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe für das untersuchte Patientengut eine statistisch signifikante Erhöhung von Cholylglycin dadurch zu verzeichnen, daß in 7 von 16 Fällen über dem Ausgangswert liegende 24-Stunden-Werte auftreten. Die deutlichsten Cholylglycin-Erhöhungen bis nahe der oberen Normwertgrenze traten dabei in 3 Fällen auf, wo der Ausgangswert unter der Nachweisgrenze lag.

Bei der kleinen, zusätzlich anhand der im Nüchternserum im Normbereich liegenden Cholylglycin-Konzentrationen selektierten Patientenzahl, darf die beobachtete Cholylglycin-Konzentrationserhöhung m.E. nicht als Ausdruck einer Kontrastmittelbedingten Leberzellschädigung gewertet werden, aber auch nicht unberücksichtigt bleiben. Diese Beobachtung sollte Folgeuntersuchungen unter Berücksichtigung klinischer Daten nachsichziehen. Nur dadurch wird zu klären sein, ob der hier beobachteten "statistischen Signifikanz" ein klinisches Korrelat zuzuordnen ist.

Ich hoffe, mit dieser gewissermaßen als Pilotstudie dienenden Arbeit weitere Studien mit dem Ziel ange-regt zu haben, zu prüfen, ob es durch Bestimmung der körpereigenen Gallensäuren - vorzugsweise auch der einzelnen Gallensäurenstoffwechselprodukte - vor und

nach Gabe eines selektiv auf die anatomisch-funktionelle Struktur Leberparenchym-Gallenwegssystem wirkenden Pharmakons eventuell möglich ist, die Leberfunktion zu prüfen, bzw. mit dieser Versuchsanordnung Auskunft über Größe des Gallensäurenpoools, des hepatischen Transportmechanismus für einzelne Pharmaka und die Gewebsverteilung der einzelnen Gallensäuren zu erhalten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Serumenzymaktivitäten sowie die Konzentrationen der körpereigenen Gallensäuren Cholylglycin und Sulfolithocholylglycin wurden aus Seren von 20 Patienten, bei denen Cholylglycin im Nüchternserum im Normbereich lag, vor und nach intravenöser Gabe eines gal-lengängigen Röntgenkontrastmittels bestimmt. Ziel war es, zu prüfen, wie sich a) die genannten Laborparameter während der hepatischen Aufnahme und biliären Exkretion des selektiv auf die anatomisch-funktionelle Struktur "Leberparenchym-Gallenwegsystem" wirkenden Pharmakons verhalten und b) ob sich anhand der untersuchten Laborparameter 10 bzw. 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe (Kontrollperiode) Hinweise für eine Kontrastmittelbedingte Leberzellschädigung zeigen.

Während des hepatischen Transports des Kontrastmittels findet sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv ein geringer, statistisch nicht signifikanter Abfall der untersuchten Enzymaktivitäten 15 und 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe. 60 Minuten nach Kontrastmittelgabe entsprechen die Enzymaktivitäten wieder den jeweiligen Ausgangswerten vor Kontrastmittelgabe.

Die Konzentrationen der primären Gallensäure Cholylglycin und des Stoffwechselendprodukts von Lithocholsäure Sulfolithocholylglycin steigen nach Kontrastmittelgabe unterschiedlich schnell an: für Cholylglycin ist 15 bzw. 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe keine bzw. nur eine geringfügige Änderung im Vergleich zum Ausgangswert erkennbar; erst 60 Minuten nach Kontrastmittelgabe liegt die Cholylglycin-Konzentration

signifikant über dem Ausgangswert. Für Sulfolithocholylglycin hingegen ist der stärkste, statistisch signifikante Konzentrationsanstieg bereits innerhalb der ersten 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe zu verzeichnen. Bei Betrachtung der Einzelwerte ist weiterhin deutlich das im Gegensatz zu Cholylglycin einheitliche Verhalten von Sulfolithocholylglycin nach Kontrastmittelgabe erkennbar.

Während der Kontrollperiode findet sich ein geringer, statistisch nicht signifikanter Abfall der untersuchten Enzymaktivitäten 10 und 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe.

Bei 7 von 16 Patienten liegen die Cholylglycin-Konzentrationen 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe über den entsprechenden Ausgangswerten. Für das untersuchte Patientenkollektiv bedeutet dies zwar einen statistisch signifikanten Anstieg von Cholylglycin, wobei die Frage nach der klinischen Wertigkeit wegen der kleinen Fallzahl und fehlenden Verlaufskontrolle z.Zt. noch offen bleiben muß. Bis auf einen Fall unterscheiden sich die Sulfolithocholylglycin-Konzentrationen 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe nicht von den entsprechenden Ausgangswerten.

Diese Arbeit soll zu weiteren Untersuchungen mit dem Ziel anregen, zu prüfen, ob anhand der Gallensäuren-Bestimmungen vor und nach Gabe hepatotrop wirkender Pharmaka bei Patienten mit definierten Lebererkrankungen u.ä. Aussagen über die Leberfunktion gemacht werden können.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. Balistreri, W. F., Suchy, F. J., Heubi, J. E.:
Serum Bile Acids Response to a Test Meal Stimulus:
A sensitive Test of Ileal Function
The Journal of Pediatrics 96, 582, 1980
2. DeBarros, S. G., Balistreri, W. F., Soloway, R. D.,
Weiss, S. G., Miller, P. C.
Serum Bile Acids Reflect Physiologic Changes in the
Enterohepatic Circulation
Clinical Research 27, 271, 1979
3. Berk, R. N., Goldberger, L. E., Loeb, P. M.
The Role of Bile Salts in the Hepatic Excretion
of Iopanoic Acid
Investigative Radiology 9, 7, 1974
4. Berk, R. N., Loeb, P. M., Cobo-Frenkel, A.,
Barnhart, J. L.
The Biliary and Urinary Excretion of Iopanoic
Acid: Pharmacokinetics, Influence of Bile Salts,
and Choleretic Effect
Radiology 120, 41, 1976
5. Berk, R. N., Loeb, P. M., Goldberger, L. E.,
Sokoloff, J.
Oral Cholecystography with Iopanoic Acid
The New England Journal of Medicine 290, 204,
1974

6. Cowen, A. E., Korman, M. G., Hofmann, A. F.,
Cass, O. W., Thomas, P. J.
Metabolism of Lithocholate in Healthy Man:
III. Plasma disappearance of radioactivity after
intravenous injection of labeled lithocholate
and its derivatives
Gastroenterology 69, 77, 1975
7. Franz, B., Bode, J. Ch.
Total Plasma Acid Concentration in Chronic
Hepatitis and Cirrhoses; Fasting Values and Effect
of Intraduodenal Bile Salt Administration
Klinische Wochenschrift 52, 522, 1974
8. Frommhold, W.
Enzym-Untersuchungen nach Infusions-Cholegraphie
bei Kranken mit Leberschaden
Deutsche Medizinische Wochenschrift 38, 1911, 1970
9. Gilmore, L. T., Thompson, R. P. H.
Oral and intravenous cholic acid clearance and
serum bile acids compared in the detection of
chronic liver disease
GUT 19, A 451, 1978
10. Gombert, H. J., Hötzel, H. A.
Das Verhalten der Serumenzyme nach Verabreichung
von Gallen-Kontrastmitteln
Fortschr. Röntgenstr. 105, 727, 1966
11. Grenzman, M., Beltz, L., Schmidtman, W.,
Thelen, M.
Die Leberfunktion unter dem Einfluß hoher hepato-
troper Kontrastmittel-Konzentrationen
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1, 15, 1970

12. Hofmann, A. F.
The Enterohepatic Circulation of Bile Acids in Man
Clinics in Gastroenterology 6, 3, 1977
13. Huberti, H., Roscher, R., Rinecker, H.
Lebernekrosen nach Infusions-Cholangiographie
Deutsche Medizinische Wochenschrift 12, 443, 1979
14. Jänne, O., Laatikainen, T.
Serum Bile Acids in Clinical Chemistry
Nordiclab Newsletters 1, 4, 1977
15. Kaplowitz, N., Kok, E., Javitt, N. B.
Postprandial Serum Bile Acid for the Detection
of Hepatobiliary Disease
Journal of the American Medical Association 225,
292, 1973
16. Korman, M. G., Hofmann, A. F., Summerskill,
W. H. J.
Assessment of Activity in Chronic Active Liver
Disease
The New England Journal of Medicine 290, 1399,
1974
17. Korman, M. G., LaRusso, N. F., Hoffman, N. E.,
Hofmann, A. F.
Development of an Intravenous Bile Acid Tolerance
Test
The New England Journal of Medicine 292, 1205,
1975

18. Kaye, M. D., Struthers, J. E., Jr., Tidball, J. S., DeNiro, E., Kern, F., Jr.
Factors Affecting Plasma Clearance of (14 C) Cholic Acid in Patients with Cirrhosis
Clinical Science and Molecular Medicine 45, 147, 1973
19. LaRusso, N. F., Hoffman, N. E., Hofmann, A. F., Korman, M. G.
Validity and Sensitivity of an Intravenous Bile Acid
Tolerance Test in Patients with Liver Disease
The New England Journal of Medicine 292, 1209, 1975
20. LaRusso, N. F., Korman, M. G., Hoffman, N. E., Hofmann, A. F.
Dynamics of the Enterohepatic Circulation of Bile Acids
The New England Journal of Medicine 291, 689, 1974
21. Loeb, P. M., Barnhart, J. L., Berk, N. R.
Iotroxamide - A New Intravenous Cholangiographic Agent
Radiology 125, 323, 1977
22. Luey, K. L., Heaton, W.
Bile Acid Clearance in Liver Disease
GUT 20, 1083, 1979
23. Meyer-Burg, J., Kater, F.
Zur Bedeutung der Serumtransaminasen nach Applikation trijodierter, lebergängiger Röntgen-Kontrastmittel
Deutsche Medizinische Wochenschrift 27, 1444, 1970

24. Miller, P., Weiss, S., Cornell, M.
Specific ^{125}I Radioimmunoassay for Cholyglycine
Clinical Chemistry 24, 999, 1978
25. Moss, A. A., Amberg, J. R., Jones, R. S.
Relationship of Bile Salts and Bile Flow to
Biliary Excretion of Iopanoic Acid
Investigative Radiology 7, 11, 1972
26. Ordnung, W., Müting, D.
Gallenkontrastmittel bei chronischen Leberkrank-
heiten
Medizinische Klinik 74, 149, 1979
27. Schering AG Berlin/Bergkamen (Hrsg.)
Biliscopin^R, Biliscopin^R zur Infusion: Röntgenkon-
trastmittel zur intravenösen Cholezystocholangio-
graphie
Berlin 1977
28. Scholz, F. J., Johnston, D. O., Wise, R. E.
Intravenous Cholangiography
Radiology 114, 513, 1975
29. Schwarz, H. P., Bergmann, K. v., Paumgartner, G.
A Simple Method for the Estimation of Bile Acids
in Serum
Clinica Chimica Acta 50, 197, 1974
30. Schwarz, H. P., Paumgartner, G., Preisig, R.
Diagnostische Bedeutung der Serumgallensäuren
Schweiz. med. Wschr. 105, 533, 1975

31. Simmonds, W. J., Korman, M. G., Go, V. L. W.,
Hofmann, A. F.
Radioimmunoassay of Conjugated Choly Bile Acids
in Serum
Gastroenterology 65, 705, 1973
32. Stiehl, L., Ast, E., Czygan, P., Fröhling, W.,
Raedsch, R., Stiehl, A., Kommerell, B.
Die Serumgallensäuren bei Patienten mit hepatobi-
liären Erkrankungen: Ein empfindlicher Indikator
eines Leberparenchymschadens oder einer Cholestase
Innere Medizin 5, 14, 1978
33. Sutherland, L. R., Edwards, L. A., Medline, A.,
Wilkinson, R. W., Connon, J. J.
Meglumine Iodipamide (Cholografin^R) Hepatotoxicity
Annals of Internal Medicine 86, 437, 1977
34. Thjodleifsson, B., Barnes, S., Chitranukroh, A.,
Billing, B. H., Sherlock, S.
Assessment of the Plasma Disappearance of
Cholyl-1-¹⁴C-Glycine as a Test of Hepatocellular
Disease
GUT 18, 697, 1977
35. Thomas, L., Enzymdiagnostik. In: Thomas, L.:
Labor und Diagnose, Marburg 1978, S. 63 - 120
36. Vlahcevic, Z. R., Prugh, M. F., Gregory, D. H.,
Swell, L.
Disturbances of Bile Acid Metabolism in Parenchy-
mal Liver Cell Disease
Clinics in Gastroenterology 6, 25, 1977

37. Vonk, R. J., Danhof, M., Coenraads, T., Doorn, A. B. D. van, Keulemans, K., Scaf, A. H. J., Meijer, D. K. F.

Influence of Bile Salts on Hepatic Transport of Dibromsulphthalein

American Journal of Physiology 237, E524, 1979

38. Winckler, K.

Lebernekrosen nach Infusions-Cholangiographie

Deutsche Medizinische Wochenschrift 103, 420, 1978

A N H A N G
=====

ANHANG 1

=====

Angaben zum untersuchten Patientengut:

- a) Namen, Alter (Jahre), Geschlecht (männlich = m, weiblich = w)
 - b) Abschließende klinische Diagnose(n)
 - c) Ergebnis der radiologischen Gallenwegsexploration
-
- 1. a) M. Ch., 37, w
 - b) Gastritis, Adipositas
 - c) positives Infusions-Cholecyst-Cholangiogramm, kein Konkrementnachweis
-
- 2. a) B. M., 52, w
 - b) Gastritis, Meteorismus
 - c) unauffälliges i.v. Cholecyst-Cholangiogramm
-
- 3. a) H. F., 56, m
 - b) alimentär bedingte Gastroenteritis
 - c) positives i.v. Cholecyst-Cholangiogramm
-
- 4. a) E. L., 74, w
 - b) akute Gastritis
 - c) i.v. Cholecyst-Cholangiogramm: kein sicherer Hinweis auf Konkreme, regelrechte Darstellung normalweiter extrahepatischer Gallenwege
-
- 5. a) N. K., 29, m
 - b) unklare Oberbauchbeschwerden ohne Organbefund
 - c) positives i.v. Cholecyst-Cholangiogramm, kein Konkrementnachweis

6. a) S. D., 32, m
 - b) funktionelle Herzbeschwerden
 - c) positives Infusions-Cholecyst-Cholangiogramm, kein Hinweis für Konkreme
7. a) B. A., 73, w
 - b) Verschuß des Ductus choledochus durch Kompression eines Duodenaldivertikels
 - c) Stellung der Diagnose durch kombinierte Infusion-Cholecyst-Cholangiographie und Magen-Dünndarmpassage
8. a) E. H., 65, w
 - b) fieberhafte Bronchitis, Hypertonus
 - c) negatives i.v. Cholecystogramm bei Zustand nach Cholecystektomie. Positives Cholangiogramm, kein Hinweis auf Konkreme im Bereich der extrahepatischen Gallenwege
9. a) H. M., 72, m
 - b) In den Ductus choledochus penetrierendes Ulcus ventriculi ad pylorum; Cholecystolithiasis und Choledocholithiasis; Diabetes mellitus; chronisch asthmoide Emphysebronchitis; kompensierte globale Herzinsuffizienz
 - c) ein detaillierter Röntgenbefund steht leider nicht zur Verfügung
10. a) M. F., 53, m
 - b) Kreislaufkollaps bei abdominalen Beschwerden unklarer Genese
 - c) unauffälliges i.v. Cholecyst-Cholangiogramm
11. a) W. I., 71, w
 - b) ulcerierende Cholecystitis bei Cholelithiasis
 - c) "Verdacht auf Gallensteinleiden"

12. a) J. O., 78, m
b) Bronchial-Ca mit Hirnmetastasen; Exitus im Kreislaufversagen
c) positives i.v. Cholecyst-Cholangiogramm, kein Hinweis für tumoröse Veränderungen oder Konkreme
13. a) K. F., 75, w
b) granulomatöse Hepatitis bei Medikamentenabusus, Ig G-Paraproteinämie
c) positives i.v. Cholecyst-Cholangiogramm, kein Hinweis für Konkreme und tumoröse Veränderungen
14. a) C. F., 60, m
b) unklare Oberbauchbeschwerden
c) unauffälliges Infusions-Cholecyst-Cholangiogramm
15. a) W. A., 30, w
b) alkoholtoxische Hepatopathie
c) unauffälliges Infusions-Cholecyst-Cholangiogramm
16. a) B. H., 59, m
b) Diabetes mellitus; Verdacht auf Pneumonie bei Linksherzdekompensation
c) positives i.v. Cholecyst-Cholangiogramm, kein Hinweis für Konkreme und tumoröse Veränderungen
17. a) R. A., 77, w
b) Herzinsuffizienz, Cholelithiasis
c) positives i.v. Cholecyst-Cholangiogramm, Verdacht auf mindestens ein Gallenblasenkonkrement

18. a) B. K., 76, w
b) Chronische Cholecystitis bei Cholelithiasis; Coxarthrose beidseits
c) weder die extrahepatischen Gallengänge noch die Gallenblase lassen sich bei kombinierter oraler und Infusions-Cholecyst-Cholangiographie sicher abgrenzen, obwohl ein Abfluß des Kontrastmittels in den Darm zu erfolgen scheint. Diagnosestellung erfolgte durch Sonographie.
19. a) A. E., 73, w
b) Diabetes mellitus bei Adipositas mit Hyperlipidämie; unklare abdominelle Beschwerden rechts, möglicherweise aufgrund eines großen Duodenaldivertikels; Coxarthrose mit Hüftkopfnekrose rechts; Involutionsdepression
c) unauffälliges Infusions-Cholecyst-Cholangiogramm
20. a) H. R., 73, m
b) unklarer Tumor im Bereich der ableitenden Gallenwege; Ig G-Pararoteinämie
c) positives Infusions-Cholangiogramm, negatives Cholecystogramm. Normalweite extrahepatische Gallengänge ohne Konkrementnachweis. Sonographisch: V.a. solide Raumforderung im Gallenblasenfundus

ANHANG 2

=====

Einzelwerte der untersuchten Laborparameter

G O T (U/l)

Patient	vor	15'	30'	60'	10h	24h
1	6	10	9	10	13	9
2	9	8	11	9	10	9
3	15	9	11	12		
4	8	11	10	10	8	9
5	12	13	11	12	11	
6	15	16	15	13	12	9
7	10	11	10	12		12
8	11	16	10	13	25	14
9	18	18	19	15	14	12
10	16	21	22	18	17	17
11	11	16	11	11	7	10
12	11	11	19	15	13	16
13	16	22	15	29	20	13
14	22	20	17	19	18	15
15	10	10	9	8	8	10
16	10	9	9	9	10	9
17	13	19	15	17	5	8
18	13	13	10	12		
19	6	6	6	12	4	6
20	26	26	27	30		

G P T (U/l)

Patient	vor	15'	30'	60'	10h	24h
1	10	14	8	10	9	13
2	12	12	7	10	11	9
3	13	13	14	11		
4	9	7	7	6	9	12
5	22	22	22	19	21	
6	16	15	15	15	16	12
7	14	10	9	12		10
8	27	24	22	21	29	26
9	23	22	22	19	20	19
10	28	21	19	28	24	25
11	6	10	6	12	7	9
12	10	13	10	12	15	14
13	13	20	15	25	18	13
14	28	26	26	25	25	22
15	12	11	10	9	6	6
16	23	21	23	23	21	20
17	21	24	23	26	16	19
18	19	19	17	17		
19	10	9	8	12	5	10
20	26	24	28	31		

C H E (U/ml)

Patient	vor	15'	30'	60'	10h	24h
1	5,1	4,7	4,8	4,6	5,1	5,0
2	6,1	5,6	5,7	5,8	6,6	6,4
3	5,4	4,4	4,5	5,3		
4	3,4	3,0	3,2	3,1	3,0	3,3
5	7,8	7,1	6,8	7,0	8,6	
6	7,5	7,3	6,6	6,1	6,3	5,5
7	6,4	6,1	4,8	6,6		6,4
8	5,2	5,3	4,8	4,0	4,6	3,6
9	3,3	3,2	3,2	3,2	3,9	3,0
10	5,6	5,5	5,1	5,6	5,6	6,0
11	4,4	3,7	3,5	4,0	3,4	3,5
12	2,7	2,5	2,5	2,8	2,5	3,0
13	8,5	7,5	8,9	7,9	9,4	8,3
14	4,6	3,9	3,7	4,4	4,2	4,2
15	4,2	3,6	3,8	3,7	4,3	4,0
16	2,8	2,8	2,5	2,9	2,9	2,8
17	8,5	7,7	8,2	8,1	8,1	8,6
18	3,9	3,9	3,6	3,8		
19	7,5	7,3	6,7	6,8	6,7	7,4
20	3,9	3,9	4,1	4,4		

G G T (U/l)

Patient	vor	15'	30'	60'	10h	24h
1	10	11	6	9	6	8
2	8	6	6	6	8	9
3	19	14	16	15		
4	7	7	6	7	6	8
5	19	18	15	16	17	
6	16	15	13	16	19	18
7	101	94	69	95		88
8	68	56	50	54	49	54
9	37	29	32	30	35	31
10	19	14	12	18	19	15
11	23	16	20	18	18	17
12	21	15	16	17	14	25
13	250	352	283	344	260	208
14	23	16	18	20	18	17
15	62	53	55	55	61	52
16	47	45	45	45	48	43
17	34	22	33	19	36	34
18	86	83	82	82		
19	25	22	22	23	27	25
20	216	195	183	218		

A P (U/l)

Patient	vor	15'	30'	60'	10h	24h
1	78	71	63	75	68	73
2	89	84	83	85	90	99
3	103	93	96	106		
4	119	107	114	109	118	119
5	91	89	85	83	90	
6	105	82	82	102	105	105
7	200	185	140	196		183
8	177	151	136	138	159	158
9	111	100	100	96	99	97
10	102	59	81	115	87	86
11	179	159	147	162	143	107
12	169	154	189	203	184	207
13	276	337	312	340	291	222
14	119	102	101	97	114	120
15	136	115	121	116	135	125
16	141	135	135	135	141	135
17	141	135	138	108	138	138
18	303	283	287	290		
19	115	108	99	99	112	115
20	349	366	366	438		

L A P (U/l)

Patient	vor	15'	30'	60'	10h	24h
1	17	15	15	15	17	16
2	18	17	15	17	20	20
3	22	20	20	22		
4	19	18	19	17	20	17
5	18	26	25	26	40	
6	19	19	17	18	20	18
7	27	22	17	23		23
8	34	27	25	26	40	26
9	20	16	17	15	16	15
10	21	18	17	19	22	23
11	22	18	19	20	18	18
12	19	15	19	19	17	21
13	74	65	70	69	81	74
14	15	11	10	10	13	13
15	21	19	15	18	22	19
16	25	23	22	23	25	23
17	29	25				
18	42	38	36	39		
19	16	16	17	16	18	17
20	47	43	44	52		

C G ($\mu\text{g/dl}$)

Patient	vor	15'	30'	60'	10h	24h
1	<20	<20	<20	<20	<20	<20
2	<20	<20	<20	<20	<20	<20
3	<20	<20	<20	20		
4	<20	<20	<20	24	45	<20
5	<20	<20	<20	27	58	
6	<20	<20	<20	<20	27	27
7	33	32	32	136	44	66
8	33	77	95	202	130	26
9	<20	<20	47	102	117	64
10	24	22	26	34	29	20
11	<20	23	29	36	23	<20
12	<20	<20	21	28	23	63
13	<20	<20	60	68	73	52
14	44	<20	<20	<20	<20	25
15	<20	23	24	<20	<20	<20
16	47	39	44	50	64	69
17	<20	<20	20	46	77	28
18	<20	<20	<20	<20		
19	<20	<20	<20	27	<20	<20
20	54	38	32	45		

Lebenslauf

Angaben zur Person: Name : SIEGEL, Rolf-Rainer
geb. am : 25. Nov. 1949 in
Dernbach/Westerwald
Familienstand: verheiratet, 1 Sohn
Eltern : Max Siegel, Maschi-
nen- und Werkzeug-
machermeister, und
Frau Margarete,
geb. Urban

Schulbildung : 4 Jahre Volksschule in Wengenroth/
Westerwald
9 Jahre mathematisch-naturwissen-
schaftliches Gymnasium in Wester-
burg/Westerwald sowie in Altdorf
bei Nürnberg (Abitur am 28.6.1969)

Wehrdienst : Oktober 1969 bis März 1971

Studium der
Humanmedizin : Sommersemester 1971 bis Sommerseme-
ster 1976 an der Universität Würz-
burg

Prüfungen : 23. März 1972: naturwissenschaft-
liche Vorprüfung
09. Oktober 1973: ärztliche Vor-
prüfung
20. Dezember 1976: ärztliche
Prüfung

Medizinal-
assistentenzeit : von März 1977 bis März 1978

Approbation
als Arzt : seit 16. März 1978

Seit Januar 1979 Leiter der Medizinischen Information
in einem Institut für Laboruntersuchungen

